

PCT

世界知识产权组织
国际局

按照专利合作条约(PCT)所公布的国际申请

(51) 国际专利分类号 5: A61K 35/72, 31/525, 31/355, 31/165, 33/04	A1	(11) 国际公布号: WO94/27624 (43) 国际公布日: 1994年12月8日 (08.12.94)
(21) 国际申请号: PCT/CN94/00036 (22) 国际申请日: 1994年5月9日 (09.05.94) (30) 优先权: 93106009.5 1993年5月22日 (22.05.93) CN (71) (72) 申请人及发明人: 黎钧耀(LI, Junyao) [CN/CN]; 中国北京市左安 门外龙潭湖潘家园南里17号, 邮政编 码:100021, Beijing (CN)。 (74) 代理人: 永新专利商标代理事务所北京办事处 (NTD PATENT & TRADEMARK AGENCY LIMITED, BEIJING OFFICE); 中国北京市德外北三环 中路6号10层, 邮政编码:100011, Beijing (CN)。 (81) 指定国: BR, FI, JP, KR, PL, SE, US, 欧洲专利 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)	本国际公布: 包括国际检索报告。	
<p>(54) Title: FORMULATIONS WHICH COMPRISE VITAMINS AND MINERALS FOR PRE-VENTING CANCER</p> <p>(54) 发明名称: 维生素矿物质防癌复方</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to the formulations which comprise vitamins and minerals for preventing cancer. The first formulation comprises β-carotene, senlemium and vitamin A, and the second one comprises vitamin B₂ and nicotic acid. It also relates to food, beverage and seasoning comprising the above mentioned formulations.</p> <p>(57) 摘要</p> <p>本发明涉及一种用于防癌的维生素矿物质复方, 其中第一复方含有β-胡萝卜素, 硒和维生素A。第二复方含有B₂和烟酸。本发明还涉及含有上述复方的食品、饮料和调味品。</p>		

以下内容仅供参考

在按照PCT所公布的国际申请小册子首页上所采用的PCT成员国国家代码如下:

AM 亚美尼亚	CN 中国	JP 日本	MD 莫尔多瓦	SI 斯洛文尼亚
AT 奥地利	CZ 捷克共和国	KE 肯尼亚	MG 马达加斯加	SK 斯洛伐克
AU 澳大利亚	DE 德国	KG 吉尔吉斯斯坦	ML 马里	SN 塞内加尔
BB 巴巴多斯	DK 丹麦		MN 蒙古	SZ 斯威士兰
BE 比利时	EE 爱沙尼亚	KP 朝鲜民主主义人民共和国	MR 毛里塔尼亚	TD 乍得
BF 布基纳法索	ES 西班牙		MW 马拉维	TG 多哥
BG 保加利亚	FI 芬兰	KR 韩国	NE 尼日尔	TJ 塔吉克斯坦
BJ 贝宁	FR 法国	KZ 哈萨克斯坦	NL 荷兰	TT 特立尼达和多巴哥
BR 巴西	GA 加蓬	LI 列支敦士登	NO 挪威	UA 乌克兰
BY 白俄罗斯	GB 英国	LK 斯里兰卡	NZ 新西兰	US 美国
CA 加拿大	GE 格鲁吉亚	LR 利比里亚	PL 波兰	UZ 乌兹别克斯坦
CF 中非共和国	GN 几内亚	LT 立陶宛	PT 葡萄牙	VN 越南
CG 刚果	GR 希腊	LU 卢森堡	RO 罗马尼亚	
CH 瑞士	HU 匈牙利	LV 拉脱维亚	RU 俄罗斯联邦	
CI 科特迪瓦	IE 爱尔兰	MC 摩纳哥	SD 苏丹	
CM 喀麦隆	IT 意大利		SE 瑞典	

维生素矿物质防癌复方

技术领域

本发明涉及一种药物复方，特别是一种维生素/矿物质药物复方，用以预防人类癌症的发生。

背景技术

众所周知癌症是严重危害人类健康和生命的一类常见病、多发病，目前已成为许多国家或地区居民死亡的主要原因。据WHO估计，全世界每年至少有600万人被癌夺去生命，其中有9个国家或地区，癌症已上升为人口的第一位死因。据中国1978年发表的部分省、市、自治区的死亡人数统计表明：癌症已成为我国城市居民的第一死因，农村居民的第三位死因，分别占总死亡人数的21.61%和14.19%。因此，早日攻克癌症这一医学难关已成为人类的迫切要求和共同心愿。

由于人类癌症的发病原因和致癌机理尚未阐明，目前又缺乏可靠的早期发现的方法和根治手段，因此，与其它常见病相比，癌症的病死率最高，威胁最大。

据文献报道，世界各国已组织和进行了相当规模的癌化学预防药物的筛选，并证明了不少可以明显抑制细胞培养系统及动物肿瘤发生的化合物，其中包括酚类、吲哚类、芳香异硫氰酸脂类、香豆精类、甾醇类化合物及蛋白酶抑制剂。但因这些化合物都有一定的毒性，用于普通健康人群的长期预防服药，存在很大的风险，所以至今未能通过临床前毒理评价而被批准进入临床试验或用于人群干预研究，更不用说用于癌症的实际预防了。

为了寻找低毒、高效的癌化学预防药物，科学家们近十年来把注意力转向食物与癌症关系的调查和研究，试图从人体生理必需的营养素中找出确有防癌作用的维生素和矿物质，作为人类癌症的预防药物，以便能通过调整日常食物的构成，从食物中摄取有防癌作用的特定营养素，或者通过服用有防癌作用的维生素、矿物质补充剂，以达到防癌、抗癌的目的。

近十多年来，国内外对这种可能性进行了广泛的探索，至今已发现一些药物剂量的维生素、矿物质在试管和动物实验系统中

确有防癌效果，并得到了流行病学调查结果的支持，但尚未通过临床试验或人群现场干预研究加以证实。这些对癌可能有预防作用的营养素物质包括：维生素A类化合物与其前体胡萝卜素、维生素B族化合物（核黄素、烟酸、吡咯醇、钼钴胺、叶酸），维生素C、维生素E、纤维素，以及几种矿物质：硒、锌、钙、钼等。

维生素A类化合物的防癌线索，主要来自世界范围内对食用含维生素A较丰富的食物的人群调查，以及在实验室内对动物进行抑癌实验的结果。现已查明，维生素A类化合物除对保持人的正常视力、健康成长和生殖功能，以及上皮细胞结构及功能的完整性有明确的作用外，还可抑制试管内和动物实验肺癌、食管癌、胃癌、肠癌、膀胱癌、前列腺癌、乳腺癌、子宫颈癌、喉癌和皮肤癌的发生，提示这类化合物很有希望成为人类癌症的预防药；但最近的分析性流行性病学调查未能证实，食物或血清中维生素A对食管或胃癌的发生有保护作用，而认为其防癌效应与维生素A的前体胡萝卜素相关更密切。虽然维A类衍生物异维生素甲酸（Isotretinoin）在临床试验中已被证明能降低口腔癌病人头颈部第二个原发癌的发生，并且单独使用维生素A或复合维生素A的人群临床试验，目前正在石棉工人、锡矿工人、吸烟人群及皮肤癌、宫颈癌高风险人群中广泛开展，但至今还没有任何一个试验已得出维生素A可以防癌的结论。

B族维生素是一个大家族，它包括维生素B₁（硫胺）、B₂（核黄素）、PP（烟酸）、B₆（吡哆醇）、B₁₂（钼钴胺）、叶酸和泛酸等。全世界食管癌高发的地区（中国河南林县、伊朗、南非）的共同特点之一是：居民从食物摄入B族维生素都少，尤以核黄素、烟酸更为突出；与美国比较，林县居民摄入核黄素情况严重不足（90%以上人群有不足），而核黄素不足可引起狒狒食管细胞增生，使亚硝胺的代谢发生改变；相反，喂饲玉米的大鼠如补以核黄素、烟酸、锌、镁和钼，则可抑制食管的致癌作用。此外，还有资料表明，B族维生素在保持健全的免疫功能方面有重要的作用。但现在还没有足够充分的临床试验或人群干预试验资料能证明B族维生素和人类癌症有关，因此，其防癌价值尚无法加以肯定。

动物实验研究已证明, β -胡萝卜素、维生素E和硒对癌的发生有肯定抑制作用。例如, β -胡萝卜素可抑制紫外线引发的皮肤癌、二甲基苯蒽引发的口腔癌、二甲胂引发的结肠癌; 虽然也有一些研究结果与此不同, 未发现有抑制作用, 甚至还能提高致癌性;

上述的各种维生素和矿物质在动物身上单独使用多少可显示出对某些癌细胞具有不同程度的抑制作用, 但尚未得到临床试验或人群干预研究的证实。在流行病学上还不能肯定其最终的结论。

至今, 只有几项观察性研究评估维生素或矿物质补充与癌风险的关系。而没有任何随机临床研究报告证明, 补充 β -胡萝卜素、维生素E或硒对食管或胃癌患癌风险有保护作用。有一个癌试验报告, 每日给非黑色素皮肤癌病人补充50 mg β -胡萝卜素, 未发现能抑制第二个原发基底或鳞状细胞皮肤癌的发生; 然而, β -胡萝卜素和维生素E可使口腔癌前病变(口腔白斑)向正常逆转; 用 β -胡萝卜素和维生素A结合治疗, 可降低菲律宾咀嚼槟榔者颊部微核的发生频率, 甚至 β -胡萝卜素单独也能降低荷兰吸烟者痰的微核罹患率。目前, 由美国国立癌症研究所和罗奇公司资助的 β -胡萝卜素和/或维生素E的人群干预试验正在美国和芬兰进行, 但它们对人类癌症的预防是否有效尚无法估计。

由此可见, 尽管世界各国科学家近十年来广泛探讨了食物维生素、矿物质的防癌作用, 并取得了巨大进展, 但至今仍没有任何可靠根据证明这些维生素、矿物质和它们组成的复方, 能降低人类癌症或其它常见病的发病和死亡; 为了验证补充维生素和矿物质能否降低人类癌症的发病和死亡, 为人类癌症及其他常见病的预防与控制提供有科学依据而又切实可行的途径, 还需要继续开展大规模的随机临床试验和人群干预试验, 才能得出明确结构。

发明内容

为克服现有技术的不足, 本发明的目的在于提供一种能降低人类居民癌症发病和死亡率, 而又无明显毒付作用的维生素/矿物质防癌复方, 该复方可用于生产防癌药物和防癌食品、饮料和

调味品。

为完成上述目的，本发明提供一种对人类总死亡、总癌亡和胃癌亡及发病有预防作用的维生素/矿物质复方，该第一复方由如下组分组成：

β -胡萝卜素至少6 mg 硒酵母50 ~ 200 μ g
 α -生育酚 30 ~ 100 mg

其余为药物载体

上述的复方优选是制成片剂或胶囊剂，并且每片或每粒胶囊中含有至少6 mg 的 β -胡萝卜素，50 ~ 200 μ g 的硒酵母，30 ~ 100 mg 的 α -生育酚。这样可以每日只服用一次即可达到预防目的。

值得推荐的上述复方的配方是每片或每粒胶囊中含有15 毫克 β -胡萝卜素，50 微克硒酵母，30 毫克 α -生育酚，其余为药物载体。

本发明中涉及的第二个复方是：

核黄素1.6 ~ 5 毫克，烟酰胺20 ~ 80 毫克，其余为药物载体。

第二复方也最好是制成片剂或胶囊剂等口服剂型，每片或胶囊中含有1.6 ~ 5 毫克核黄素，20 ~ 80 毫克烟酰胺，其余为药物载体。

本发明还涉及一种含有如本发明中所述的第一复方或第二复方的食品，所述食品包括各种方便面、饼干、糕点、饮料、调味品如酱油，等等。

关于本发明维生素/矿物质复方的制法，已属本领域技术人员所公知。通常预先将原料和辅料，例如添加剂、赋形剂、稳定剂等进行处理及混合，或者将液态原料喷雾分散，形成许多小液滴，然后瞬间干燥，制得粉状制品，然后用微型胶囊制造技术以药物粉末为囊心，以基质原料包覆其表面，制成各自分离或独立的微胶囊，以保证相互容易起反应的物质隔离，使得配方中的活性组份以稳定的形式配合成一复方。

所述第一复方具有抗氧化作用，该复方中的三种组份 β -胡萝卜素、 α -生育酚和硒酵母均为自由基清除剂和捕获剂，它们可以消除过氧化物对细胞遗传物质产生的损害，保护大分子DN

A、RNA 和蛋白质的结构和功能，减少致癌物质的致癌作用。该复方还具有抗致突变作用，提高细胞遗传物质损伤修复能力。另外该复方具有阻断亚硝胺的内合成及提高解毒酶的活性，改变致癌物在体内的代谢过程，促进致癌物体内灭活。该复方还具有增强机体的细胞免疫和体液免疫功能，抑制细胞增殖作用，增强细胞分化能力。

所述的第二复方中，核黄素参预体内一系列生理生化代谢，对于组织的正常生长和能量代谢均有密切关系，它和烟酰胺的防癌作用是作为代谢辅酶参预致癌物质的代谢解毒；增强机体的细胞免疫及体液免疫能力；另外还具有抗氧作用。

附图概述

附图1：第一复方对人群总癌亡的预防效果

附图2：第一复方对人群胃癌的预防效果

上述的本发明所述的复方和该复方人体的作用效果将通过以下实施例和实验例得以详细地描述和进一步理解。

实施例1

取 β -胡萝卜素600毫克，硒酵母500微克， α -生育酚3000毫克，将其加入赋形剂（如玉米淀粉）分别采用公知技术将上述的 β -胡萝卜，硒酵母，和 α -生育酚制成微型胶囊，再将这三种微型胶囊与基质，如甲基纤维素充分混合，包覆，制成250克大小的片剂，最终控制每片中含有6mg β -胡萝卜素，50 μ g 硒酵母，30mg α -生育酚。

实施例2

将 β -胡萝卜素15000克，硒酵母200,000微克， α -生育酚100,000毫克，按实施例1中所述的方法制成用卵白蛋白包覆微型胶囊，再将该胶囊与乳糖基质混合成，按本领域公知的方法制成临床上使用口服胶囊剂型，每粒胶囊中含有15毫克的 β -胡萝卜素，200微克的硒酵母，100毫克的 α -生育酚。

实施例3

可将 β -胡萝卜素, 硒酵母和 α -生育酚, 按本领域公知的方法将其加入酱油中, 使最终的每100毫升酱油中含有60mg β -胡萝卜素, 500 μ g 硒酵母, 300mg α -生育酚。

实施例4

可将核黄素和烟酰胺, 按食品加工领域公知的方法加入饼干或方便面坯料中, 经过公知的加工技术制成饼干或方便面, 其最终100克产品中含有5毫克核黄素, 80毫克烟酰胺。

实施例5

将1600毫克的核黄素和2000毫克的烟酰胺粉剂, 按照本领域公知的方法制成两种由纤维蛋白原包覆的微型胶囊, 然后再将这二种微型胶囊同羟丙基纤维素混合后制成片剂产品, 每片中含有1.6毫克的核黄素, 和20毫克的烟酰胺。

实施例6

将5000毫克的核黄素和8000毫克的烟酰胺粉剂, 按照本领域公知的方法制成两种由明胶包覆的微型胶囊, 然后再将这两种微型胶囊同硬脂酸镁混合后制成临床上使用的胶囊剂产品, 每粒胶囊中含有5毫克核黄素和80毫克的烟酰胺。

实施例7

将本发明所述的第一或第二复方分别加入两种饮料如柚子和橘子汁中, 使最终饮料中的上述复方的浓度控制在每500ml饮料中其各组份应同每天有效剂量相同即可。

本发明中使用的实施例并不是用来限定本发明, 只是意在说明和理解本发明, 本领域的技术人员可在此基础上作出某些改动, 但均属于本发明的范畴。

实验例

为了验证补充维生素和矿物质能否降低人类癌症的发病和死亡，为人类癌症的预防与控制提供科学依据和有效途径，本发明人在中国河南省林县，进行了随机、双盲和以安慰剂作对照的人群干预试验，其中对普通人群试验，受试者29,584名成年人，使用分数析因设计，随机分为8组，补以四种复方维生素矿物质药丸或安慰剂，为期五年另三个月。每月定期核对和按季随机抽血进行生化测定表明，受试者服药合作率非常高；试验终点癌发病和死亡以及其它常见病的诊断，由当地医疗部门提供，并辅以专门的内窥镜及细胞学检查，最后经三级诊断组核实确诊。

本实验是止今为至，人类口服复合维生素矿物质预防癌症并得出理想结果的第一次成功实验。

经上述普通人群试验表明，服用本发明第一复方，即补充 β -胡萝卜素，硒酵母和 α -生育酚组，可显著降低总死亡率9% ($RR = .91$, 95% $CI = .84 - .99$)，总癌亡13% ($RR = .87$, 95% $CI = .76 - 1.00$) (见附图1)，胃癌死亡20% ($RR = .80$) (见附图2)和其它癌亡19% ($RR = .81$)，其中尤以胃癌最为明显，而对照组服用安慰剂或维生素A、锌，以及维生素e、钼则无效，服维生素C和钼甚至还有害。(见表1, 2, 3)。

服用核黄素和烟酰胺，即本发明第二复方，可使食管癌发病下降15% ($P < 0.05$) (见表1, 2, 3)。

另外，本发明中所述的第二复方不但能显著地降低食管癌的发病(15%， $P < 0.05$)，还能大大减少老年眼核性白内障的患病率41% ($P < 0.001$) (见表4)。

关于本实验例的详细报道将于1993年6月发表在中华肿瘤学杂志第15卷(3)165~181页和美国国立癌症研究所杂志。

表1: 中国林县普通人群试验受试对象维生素、矿物质
补充组与非补充组主要死因的死亡数、死亡率^a

干预组	观察人年	癌		死 因 脑血管病		其他		总死亡	
		死亡数	率	死亡数	率	死亡数	率	死亡数	率
安慰剂	18,626	108	5.8	77	4.1	95	5.1	280	15.0
AB	18,736	94	5.0	66	3.5	105	5.6	265	14.1
AC	18,701	122	6.5	71	3.8	103	5.5	296	15.8
AD	18,745	82	4.4	55	2.9	113	6.0	250	13.3
BC	18,686	101	5.4	60	3.2	107	5.7	268	14.3
BD	18,729	103	5.5	58	3.1	102	5.4	263	14.0
CD	18,758	90	4.8	67	3.6	92	4.9	249	13.2
ABCD	18,792	97	5.2	69	3.7	90	4.8	256	13.6
合计	149,774	797	5.3	523	3.5	807	5.4	2,217	14.2

^a 每1000人年死亡

表2: 林县普通人群试验服不同维生素、矿物质复方后
各种死因的相对危险度和95%可信区间

死因	死亡数	处理组 ^a			
		A	B	C	D
总死亡	2,127	1.00 (.92-1.09)	.97 (.90-1.06)	1.01 (.93-1.10)	.91 (.84-.99)
总癌症	797	.98 (.85-1.12)	.98 (.85-1.12)	1.06 (.92-1.21)	.87 (.76-1.00)
食管癌	360	.93 (.76-1.15)	.90 (.73-1.11)	1.05 (.85-1.29)	.96 (.78-1.18)
胃癌	334	1.03 (.83-1.28)	1.00 (.80-1.23)	1.08 (.87-1.34)	.80 (.65-.99)
其他癌	103	.97 (.66-1.43)	1.24 (.84-1.83)	1.02 (.69-1.50)	.81 (.55-1.19)
脑血管病	525	.99 (.83-1.18)	.94 (.79-1.11)	1.04 (.88-1.23)	.90 (.76-1.07)
其他死因	807	1.03 (.90-1.19)	1.00 (.87-1.15)	.95 (.82-1.09)	.96 (.84-1.11)

^a A=维生素A、锌

B=核黄素、烟酸

C=维生素C, 铜

D=β-胡萝卜素、维生素E、硒

表3: 林县普通人群试验服不同维生素、矿物质复方后
癌发病的相对危险度和95% 可信区间

癌种	发病数	处理组 ^a			
		A	B	C	D
总癌	1,037	1.00 (.90-1.11)	.95 (.85-1.05)	1.06 (.95-1.18)	.92 (.83-1.03)
食管癌	634	1.07 (.92-1.25)	.85 (.73-.99)	1.06 (.91-1.24)	1.01 (.87-1.18)
胃癌	546	.96 (.81-1.14)	1.04 (.88-1.23)	1.09 (.92-1.28)	.84 (.71-1.00)
其他癌	122	.81 (.57-1.16)	1.10 (.77-1.58)	.97 (.68-1.38)	.88 (.61-1.25)

^a A=维生素A、锌
B=核黄素、烟酸
C=维生素C、铜
D=贝特-胡萝卜素、维生素E、硒

表4: 林县普通人群试验干预对55-74岁*受试对象核性
晶状体混浊患病率影响的罗杰斯蒂克回归分析

处理组	晶体混浊检出率		患病比数比	95%可信区间
	补充	不补充		
A	0.120	0.151	0.77	0.58-1.02
B	0.107	0.169	0.59	0.45-0.79
+ (55-64岁)	0.0577	0.0581	0.99	0.62-1.59
+ (65-74岁)	0.213	0.378	0.45	0.31-0.64
C	0.121	0.150	0.78	0.59-1.04
D	0.146	0.125	1.19	0.90-1.59

* 因45-54岁核性混浊患病率仅 7/1398=0.5%，所以未予统计
本分析仅用1851人作统计

• $P < 0.001$

▢ A=维生素A、锌； B=核黄素、烟酸； C=维生素C、铜；
D=β-胡萝卜素、维生素E、硒

+ 罗杰斯蒂克回归中年龄-处理组B交互作用显著性；同时也提供了年龄分层统计结果

权 利 要 求 书

1、一种对人类总死亡、总癌亡和胃癌死亡及发病有预防作用的复方，

其特征在于 该复方由下述组份组成：

β -胡萝卜素至少6毫克，硒酵母50~200微克，

α -生育酚30~100毫克，其余为药物载体。

2、如权利要求1所述的复方，

其特征在于 该复方由下述组份组成： β -胡萝卜素15毫克，硒酵母50微克， α -生育酚30毫克，其余为药物载体。

3、一种对食管癌发病和老年性白内障患病具有预防效果的复方，

其特征在于 该复方由下述组份组成：

核黄素1.6~5毫克，烟酰胺20~80毫克，其余为药物载体。

4、如权利要求3所述的复方，

其特征在于 该复方由下述组份组成：

核黄素3.2毫克，烟酰胺40毫克，其余为药物载体。

5、一种含有如权利要求1所述复方的食品，饮料和调味品。

6、一种含有如权利要求3中所述复方的食品，饮料和调味品。

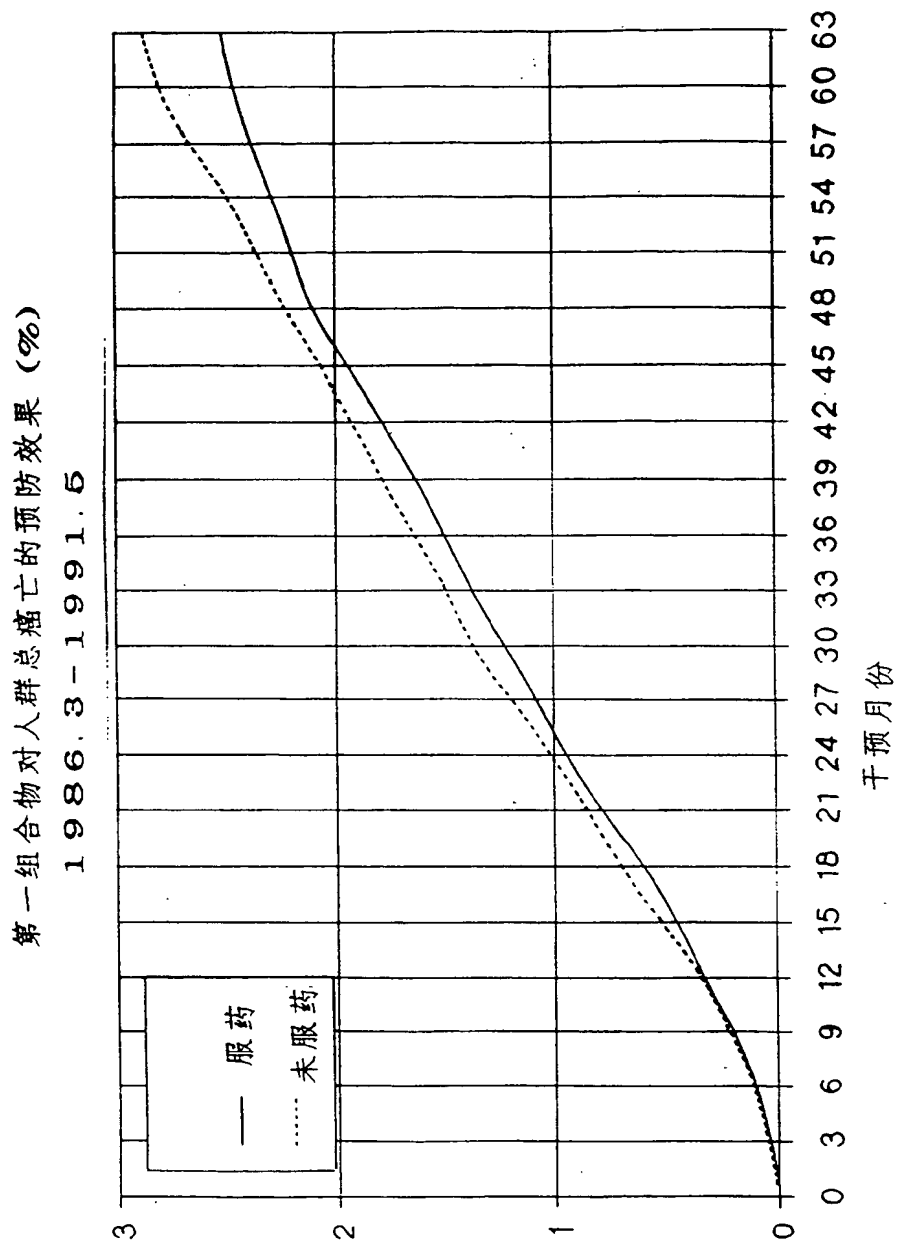


图 1

第一组合物对人群胃癌的预防效果 (%)
1986.3-1991.6

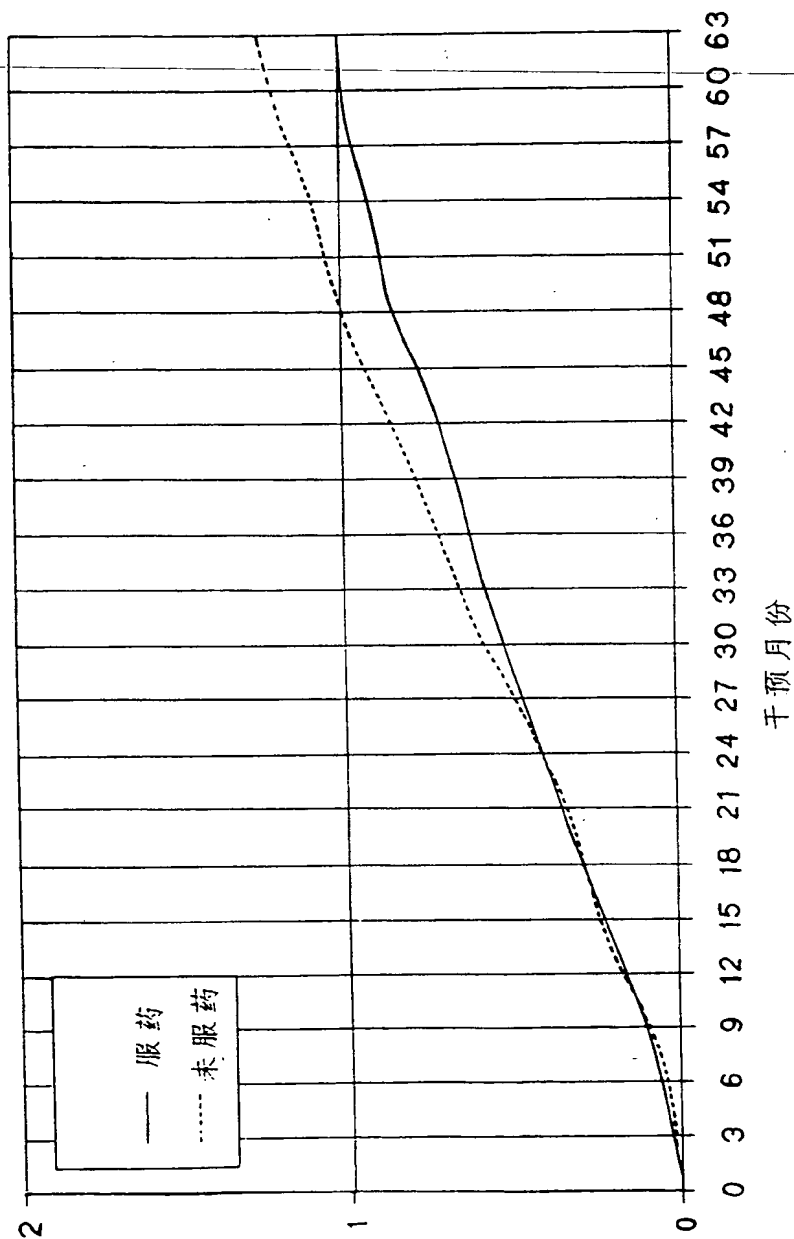


图2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN 94/00036

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC^s A61K35/72, 31/525, 31/355, 31/165, 33/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC^s A61K35/72, 31/525, 31/355, 31/165, 33/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Chinese Patent

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, CPRS, CIPIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO,A1,91/11117 (Board of Regents, the University of Texas System) 08 August 1991 (08. 08. 91) Whole	1-2,5
Y	CA,A,2057463 (Creative Nutrition Canada) 12 June 1993 (12. 06. 93) Abstract	1-2,5
A	JP,A,84-48417 (Armansow R. Y.) 19 March 1984 (19. 03. 84) Whole	1-2,5
A	FR,A,2609893 (Rougereau A.) 29 July 1988 (29. 07. 88) Whole	1-2,5
A	WO,A1,91/02535 (Basil, Inc) 07 March 1991 (07. 03. 91) Whole	1-2,5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claims (s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 July 1994 (30. 07. 94)

Date of mailing of the international search report

30 AUGUST 1994 (30. 08. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Chinese Patent Office, 6 Xitucheng Rd. Jimen Bridge,
Haidian District, 100088 Beijing, China

Authorized officer

Cao Jinyan

Facsimile No. (86-1)2019451

Telephone No. (86-1) 2093891



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN 94/00036

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos. ;

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos. ;

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos. ;

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- I. Claim 1—2 and 5 relate to a formulation which has prophylactic effect for the death of human being, the death caused by cancer of human being and the death caused by stomach cancer of human being as well as the morbidity of stomach cancer.
- II. Claim 3—4 and 6 relate to a formulation which has prophylactic effect for the morbidity of esophageal cancer and senile cataract.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos. ;

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos. ;
1—2,5

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information patent family members

International application No.
PCT/CN 94/00036

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO,A1,91/11117	08. 08. 91	BR,A,9105986 JP,T2,5505935	10. 11. 92 02. 09. 93
CA,A,2057463	12. 06. 93	None	
JP,A,84-48417	19. 03. 84	None	
FR,A,2609893	29. 07. 88	EP,A1,280593 DE,CO,3863200	31. 08. 88 18. 07. 91
WO,A1,91/02535	07. 03. 91	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN94/00036

A. 主题的分类 IPC⁶ A61K 35/72, 31/525, 31/355, 31/165, 33/04

按照国际专利分类表 (IPC) 或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献 (标明分类体系和分类号)

IPC⁶ A61K-35/72, -31/525, -31/355, -31/165, -33/04

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献
中国专利文献

在国际检索时查阅的电子数据库 (数据库的名称和, 如果实际可行的, 使用的检索词)
WPI, CPRS, CIPIS

C. 相关文件

类 型	引用文件, 必要时, 包括相关段落的说明	相关的权利要求编号
Y	WO. A1. 91/11117 (Board of Regents, the University of Texas System) 08. 8月. 1991 (08. 08. 91) 全文	1-2. 5
Y	CA. A. 2057463 (Creative Nutrition Canada) 12. 6月. 1993 (12. 06. 93) 摘要	1-2. 5
A	JP. A. 59-48417 (Armansow R Y) 19. 3月. 1984 (19. 03. 84) 全文	1-2. 5
A	FR. A. 2609893 (Rougereau A) 29. 7月. 1988 (29. 07. 88) 全文	1-2. 5
A	WO. A1. 91/02535 (Basil, Inc) 07. 3月. 1991 (07. 03. 91) 全文	1-2. 5

二 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

引用文件的专用类型:

- 'A' 明确表示了一般现有技术, 不认为是特别相关的文件
- 'E' 在先文件, 但是在国际申请日的同一日或之后公布的
- 'L' 对优先权要求可能产生怀疑或者用来确定另一篇引用文件的公布日期或其它特殊理由而引用的文件 (如详细说明)
- 'O' 涉及口头公开、使用、展览或其它手段的文件
- 'P' 在国际申请日之前但迟于所要求的优先权日公布的文件

'T' 在国际申请日或优先权日之后公布的在后文件, 它与申请不相抵触, 但是引用它是为了理解构成发明基础的理论或原理

'X' 特别相关的文件; 当该文件被单独使用时, 要求保护的发明不能认为是新颖的或不能认为具有创造性

'Y' 特别相关的文件; 当该文件与其它一篇或多篇这类文件结合在一起, 这种结合对本领域技术人员是显而易见的, 要求保护的发明不能认为具有创造性

'&' 同族专利成员的文件

国际检索实际完成的日期

30. 7月. 1994 (30. 07. 94)

国际检索报告邮寄日期

30. 8月 1994 (30. 08. 94)

国际检索单位名称和通讯地址

中国专利局

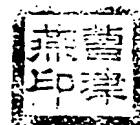
100088 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号
电报号 (86-1) 2019451

授权官员

曹津燕

电话号码

(86-1) 2093891



国际检索报告

国际申请号

PCT/CN94/00036

第 I 栏 认为某些权利要求不能作为检索主题的意见 (接第 1 页第 1 项)

因下列原因按条约 17 (2) (a) 就某些权利要求而言不作出国际检索报告:

1. ☐ 权利要求编号:
因为它们涉及到不要求本单位检索的主题, 即:
2. ☐ 权利要求编号:
因为它们涉及到国际申请中一些部分, 而这些内容不符合规定的要求以致于不能进行任何有意义的国际检索, 具体地说:
3. ☐ 权利要求编号:
因为它们是从属权利要求, 并且没有按照细则 6.4 (a) 第 2 句和第 3 句要求撰写。

第 II 栏 缺乏发明单一性的意见 (接第 1 页第 2 项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明, 即:

I. 权利要求 1-2 和 5 涉及一种对人类总死亡、总癌亡和胃癌死亡及发病有预防作用的复方。

II. 权利要求 3-4 和 6 涉及一种对食管癌发病和老年性白内障患病具有预防效果的复方。

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了全部附加检索费, 本国际检索报告针对全部可作检索的权利要求。
2. ☐ 由于无需付出值得要求附加费的劳动, 全部可作检索的权利要求都能够被检索, 本国际检索单位未通知缴纳任何附加费。
3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分所要求的附加检索费, 本国际检索报告仅针对已缴费的那些权利要求。
具体说明权利要求编号:
4. ☒ 申请人未按时缴纳所要求的附加检索费。因此, 本国际检索报告仅涉及权利要求中首先提到的发明; 涉及该发明的权利要求编号是:

1-2, 5

关于异议的说明: ☐ 随附加检索费附有申请人的异议书。
☐ 随附加检索费的支付没有任何异议书。

国际检索报告
同族专利成员的简报

国际申请号
PCT/CN 94/00036

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利成员	公布日期
WO. A1. 91/11117	08. 08. 91	BR. A. 9105986 JP. T2. 5505935	10. 11. 92 02. 09. 93
CA. A. 2057463	12. 06. 93	无	
JP. A. 昭59-48417	19. 03. 84	无	
FR. A. 2609893	29. 07. 88	EP. A1. 280593 DE. CO. 3863200	31. 08. 88 18. 07. 91
WO. A1. 91/02535	07. 03. 91	无	

PCT/ISA/210表 (同族专利附件) (7. 1992)